



(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Patenterteilung:  
**05.06.2002 Patentblatt 2002/23**

(51) Int Cl.7: **C07D 277/30, C07D 417/06,**  
**C07D 493/04, A61K 31/425,**  
**A01N 43/78**  
**// (C07D493/04, 313:00,**  
**303:00)**

(21) Anmeldenummer: **98121523.9**

(22) Anmeldetag: **18.11.1996**

(54) **Epothilon-Derivate und deren Herstellung**

Epothilone derivatives and preparation thereof

Dérivés d'epothilone et leur préparation

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC**  
**NL PT SE**

(30) Priorität: **17.11.1995 DE 19542986**  
**25.09.1996 DE 19639456**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**24.03.1999 Patentblatt 1999/12**

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)  
nach Art. 76 EPÜ:  
**96939097.0 / 0 873 341**

(73) Patentinhaber: **Gesellschaft für**  
**Biotechnologische Forschung mbH (GBF)**  
**D-38124 Braunschweig (DE)**

(72) Erfinder:

- **Höfle, Gerhard, Prof. Dr.**  
**38124 Braunschweig (DE)**
- **Kiffe, Michael, Dr.**  
**38124 Braunschweig (DE)**

(74) Vertreter: **Boeters, Hans Dietrich, Dr. et al**  
**Patentanwälte Boeters & Bauer,**  
**Bereiteranger 15**  
**81541 München (DE)**

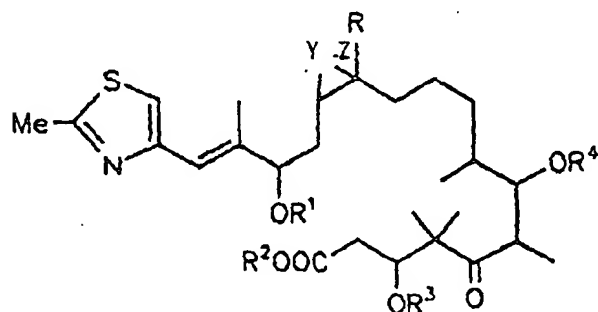
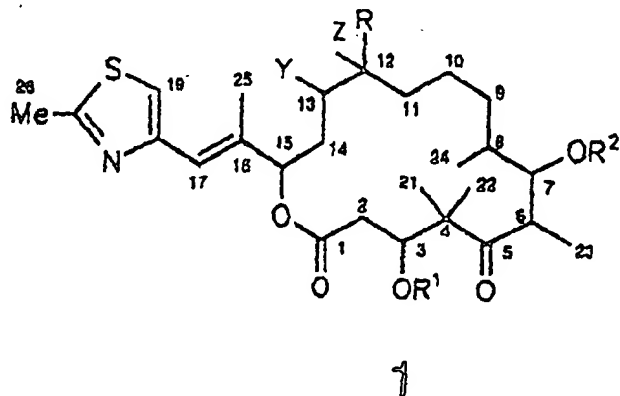
(56) Entgegenhaltungen:  
**WO-A-93/10121**

- **K.C.NICOLAOU et al. Angew.Chem.Int.Ed. 37**  
**(1998) 2015-2045**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Herstellung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formel 7 und deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Epothilonderivaten der Formel 1



[0002] In den vorstehenden Formeln 1 und Formel 7 bedeuten:

R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1-6</sub>-Acyl,  
 Benzoyl,  
 C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl,  
 Benzyl,  
 Phenyl,  
 C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-,  
 C<sub>6</sub>-Alkyl-1, Hydroxy- und Halogen-substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

wobei es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt; und

Y und Z entweder gemeinsam das O-Atom eines Epoxides oder eine der C-C-Bindungen einer C=C-Doppelbindung bilden.

[0003] Verbindungen der allgemeinen **Formel 7** werden aus Epothilon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten, z.B. mit NaOH in MeOH oder MeOH/Wasser. Vorzugsweise werden Verbindungen der allgemeinen **Formel 7** aus Epothilon A oder B oder deren 3-OH- oder 7-OH-geschützten Derivaten durch enzymatische Hydrolyse erhalten, insbesondere mit Esterasen oder Lipasen. Die Carboxylgruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 19-OH-Gruppe durch Alkylierung in Ester umgewandelt werden.

[0004] Ferner können Verbindungen der **Formel 7** durch Lactonisierung nach den Methoden von Yamaguchi (Tri-

chlorbenzoylchlorid/DMAP), Corey (Aldrichiol/Triphenylphosphin) oder Kellogg (omega-Bromsäure/Caesiumcarbonat) in Verbindung der **Formel 1** umgewandelt werden. Einschlägige Arbeitsmethoden finden sich bei

[0005] Inanaga et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 52 (1979) 1989; Corey & Nicolaou in J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; und Kruizinga & Kellogg in J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 5183.

[0006] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann man auch von Epothilon C oder D ausgehen, wobei zur Derivatisierung auf die nachstehend beschriebenen Derivatisierungsmethoden verwiesen werden kann. Dabei kann man die 12,13-Doppelbindung selektiv hydrieren, beispielsweise katalytisch oder mit Diimin; oder epoxidieren, beispielsweise mit Dimethyldioxiran oder einer Persäure; oder in die Dihalogenide, Dipseudohalogenide oder Diazide umwandeln.

#### Derivatisierungsmethoden

[0007] In den **Formeln 2 bis Formel 6** bedeuten:

R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1-6</sub>-Acyl Benzoyl  
 C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl,  
 Benzyl,  
 Phenyl,  
 C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-,  
 C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und Halogen-substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

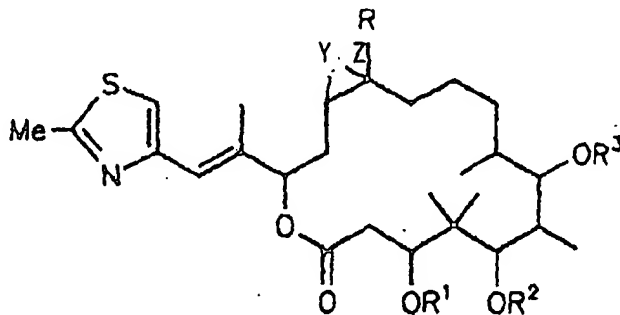
wobei auch zwei der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> zu der Gruppierung -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n = 1 bis 6 zusammentreten können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt;

Y und Z sind entweder gleich oder verschieden und stehen jeweils für Wasserstoff, Halogen, wie F, Cl, Br oder J, Pseudohalogen, wie -NCO-, -NCS oder -N<sub>3</sub>, OH, O-(C<sub>1-6</sub>)-Acyl, O-(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, O-Benzoyl. Y und Z können auch das O-Atom eines Epoxides sein, wobei Epothilon A und B nicht beansprucht werden, oder eine der C-C-Bindungen einer C=C-Doppelbindung bilden.

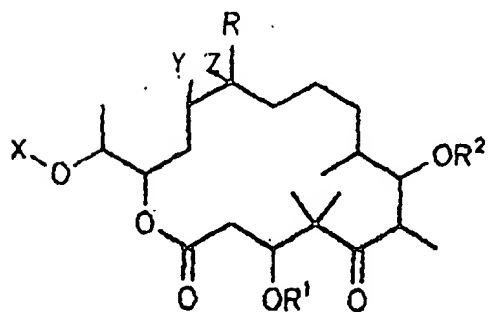
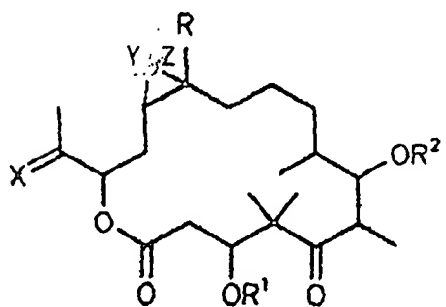
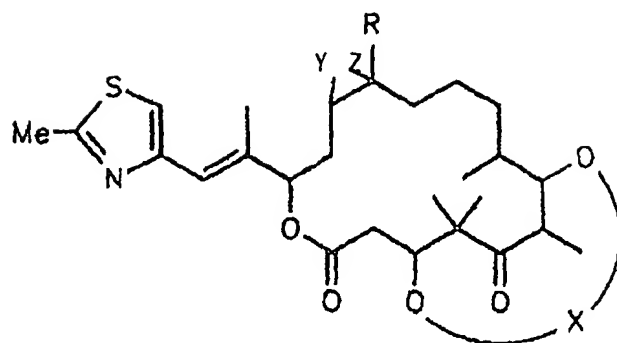
[0008] In der **Formel 3** steht X allgemein für -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR<sub>2</sub>-, wobei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

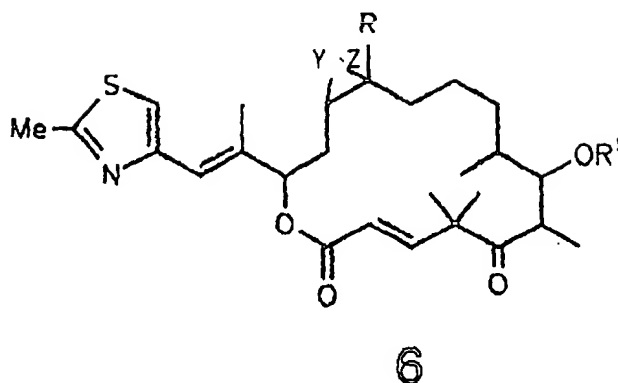
[0009] In der **Formel 4** bedeutet X Sauerstoff, NOR<sup>3</sup>, N-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, und N-NHCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, wobei die Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

[0010] In der **Formel 5** bedeutet X Wasserstoff, C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl.



2





[0011] Für Epothilon A und B sei verwiesen auf DE-A-41 38 042. Verbindungen gemäß der allgemeinen **Formel 1** sind ausgehend von Epothilon A und B sowie von deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des 12,13-Epoxids zugänglich. Es werden dazu Hydrogenwasserstoffsäuren in einem bevorzugt nicht wässrigen Lösungsmittel eingesetzt, wobei man die Halogenhydrine  $X = \text{Hal}$ ,  $Y = \text{OH}$  und  $Y = \text{OH}$ ,  $Y = \text{Hal}$  erhält. Protonensäuren wie z. B. Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure führen in Gegenwart von Wasser zu 12,13-Diolen, die anschließend nach Standardverfahren acyliert (z.B. mit Carbonsäureanhydriden und Pyridin oder Triethylamin/DMAP) oder alkyliert (Alkylhalogenide und Silberoxid) werden. Die 3- und 7-Hydroxygruppen können dazu vorübergehend als Formiat (Abspaltung mit  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ) oder p-Methoxybenzylether (Abspaltung mit DDQ) geschützt werden.

[0012] Verbindungen gemäß der allgemeinen **Formel 2** sind aus Epothilon A und B sowie deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Reduktion, z.B. mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol erhältlich. Sind dabei 3-OH und/oder 7-OH reversibel geschützt, so können nach Acylierung oder Alkylierung und Entfernen der Schutzgruppen 5-O-monosubstituierte, 3,5- oder 5,7-O-disubstituierte Derivate der allgemeinen **Formel 2** erhalten werden.

[0013] Umsetzungen von Epothilon A und B mit bifunktionellen elektrophilen Reagenzien, wie (Thio)Phosgen, (Thio)Carbonyldimidazol, Thionylchlorid oder Dialkylsilyldichloriden bzw. -bistriflats ergeben Verbindungen der allgemeinen **Formel 3**. Als Hilfsbasen dienen dabei Pyridin, Trialkylamine, ggf. zusammen mit DMAP bzw. 2,6-Lutidin in einem nichtprotischen Lösungsmittel. Die 3,7-Acetale der allgemeinen **Formel 3** entstehen durch Umacetalisierung z.B. von Dimethylacetalen in Gegenwart eines sauren Katalysators.

[0014] Verbindungen gemäß der allgemeinen **Formel 4** werden aus Epothilon A und B oder ihren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung, z.B. mit Dimethylsulfid, erhalten. Die C-16-Ketone können anschließend nach dem Fachmann geläufigen Standardverfahren in Oxime, Hydrazone oder Semicarbazone umgewandelt werden. Sie werden weiterhin durch Wittig-, Wittig-Horner-, Julia- oder Petersen-Olefinierung in C-16/C-17-Olefine überführt.

[0015] Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z.B. mit einem Aluminiumoder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß der allgemeinen **Formel 5** erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolgt z.B. bei O-Formyl durch  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

[0016] Die Verbindungen der allgemeinen **Formel 6** werden aus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei denen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z.B. formyliert, mesyliert oder tosyliert und anschließend durch Behandlung mit einer Base z.B. DBU eliminiert wird. Die 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt werden.

[0017] Die Erfindung wird im folgenden durch die Beschreibung von einigen ausgewählten Ausführungsbeispielen näher erläutert und beschrieben.

## Beispiele

### Beispiel 1:

#### Verbindung 7a

[0018] 20 mg (0.041 mmol) Epothilon werden in 0.5 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase vielmals

mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 85 : 15).

- 5 Ausbeute: 11 mg (52 %)  
R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol, 85 : 15): 0.92  
IR (Film):  $\nu$  = 3438 (s, br, Sch), 2971 (vs, br, Sch), 1703 (vs), 1507 (m), 1460 (s, Sch), 1383 (m, Sch), 1254 (w), 1190 (w, br, Sch), 1011 (w, br, Sch), 866 (w, br), 729 (s)  $\text{cm}^{-1}$
- 10 MS (20/70 eV):  $m/e$  (%) = 423 (0.1 [M<sup>+</sup>]), 323 (4), 168 (89), 140 (100), 85 (31), 57 (67).  
Hochauflösung: C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>NS ber.: 423.2443 für [M<sup>+</sup>]  
 gef.: 423.2410

### Beispiel 2:

15

#### Verbindung 7b

- [0019] 5 mg (0.009 mmol) 7-O-Acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 200  $\mu\text{l}$  einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und zwei Tage bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

- Ausbeute: 3 mg (59 %)
- 25 R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol, 90 : 10): 0.63  
IR (Film):  $\nu$  = 3441 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1600 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch)  $\text{cm}^{-1}$
- 30 UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg epsilon) 211 (3.75), 247 (3.59) nm.  
MS (20/70 eV):  $m/e$  (%) = 567 (1 [M<sup>+</sup>]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 182 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).
- 35 Hochauflösung: C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>O<sub>8</sub>NS ber.: 567.2866 für [M<sup>+</sup>]  
 gef.: 567.2849

### Beispiel 3:

- 40 [0020] 50 mg Epothilon A werden in 20  $\mu\text{l}$  Dimethylsulfoxid angelöst und mit 30 ml Phosphatpuffer (pH 7,1, 30 mM) verdünnt. Nach Zugabe von 5 mg Schweineleberesterase (Fa. Boehringer Mannheim) wird 2 Tage bei 30 °C gerührt. Man säuert mit 2 N HCl auf pH 5 an und extrahiert die Epothilonsäure 7 mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 48 mg (96 %).

### Beispiel 4:

- 50 [0021] 48 mg Epothilonsäure 7 werden in 6 ml THF abs. gelöst und unter Rühren mit 40  $\mu\text{l}$  Triethylamin und 16  $\mu\text{l}$  2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 15 min wird vom Niederschlag abfiltriert und innerhalb von 15 min unter schnellem Rühren in eine siedende Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminopyridin in 200 ml Toluol abs. getropft. Nach weiteren 10 min wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Citratpuffer (pH 4) verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase ergibt nach präparativer HPLC Trennung 15 mg Epothilon A.

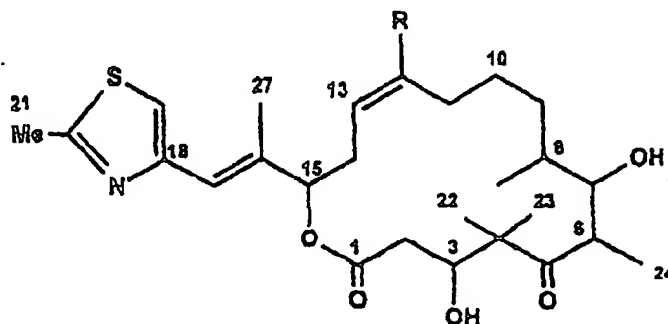
55

**Beispiel 5:****Epothilone C und D als Ausgangsverbindungen****5 A. Produktionsstamm und Kulturbedingungen entsprechend dem Epothilon-Basispatent.****B. Produktion mit DSM 6773**

**[0022]** 75 l Kultur werden wie im Basispatent beschrieben angezogen und zum Animpfen eines Produktionsfermenters mit 700 l Produktionsmedium aus 0.8 % Stärke, 0.2 % Glukose, 0.2 % Soyamehl, 0.2 % Hefeextrakt, 0.1 %  $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ , 0.1 %  $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , 8 mg/l Fe-EDTA, pH = 7.4 und optional 15 l Adsorberharz Amberlite XAD-16 verwendet. Die Fermentation dauert 7 - 10 Tage bei 30 °C, Belüftung mit 2 m<sup>3</sup> Luft/h. Durch Regulierung der Drehzahl wird der pO<sub>2</sub> bei 30 % gehalten.

**15 C. Isolierung**

**[0023]** Das Adsorberharz wird mit einem 0.7 m<sup>2</sup>, 100 mesh Prozeßfilter von der Kultur abgetrennt und durch Waschen mit 3 Bettvolumen Wasser/Methanol 2:1 von polaren Begleitstoffen befreit. Durch Elution mit 4 Bettvolumen Methanol wird ein Rohextrakt gewonnen, der i. Vak. bis zum Auftreten der Wasserphase eingedampft wird. Diese wird dreimal mit dem gleichen Volumen Ethylacetat extrahiert. Eindampfen der organischen Phase ergibt 240 g Rohextrakt, der zwischen Methanol und Heptan verteilt wird, um lipophile Begleitstoffe abzutrennen. Aus der Methanolphase werden durch Eindampfen i. Vak. 180 g Raffinat gewonnen, das in drei Portionen über Sephadex LH-20 (Säule 20 x 100 cm, 20 ml/min Methanol) fraktioniert wird. Die Epothilone sind in der mit 240 - 300 min Retentionszeit eluierten Fraktion von insgesamt 72 g enthalten. Zur Trennung der Epothilone wird in drei Portionen an Lichrosorb RP-18 (15 µm, Säule 10 x 40 cm, Laufmittel 180 ml/min Methanol/Wasser 65:35) chromatographiert. Nach Epothilon A und B werden mit R<sub>t</sub> = 90-95 min Epothilon C und 100-110 min Epothilon D eluiert und nach Eindampfen i. Vak. in einer Ausbeute von jeweils 0.3 g als farblose Öle gewonnen.

**30 D. Physikalische Eigenschaften****[0024]**

Epothilon C     R = H  
Epothilon D     R = CH<sub>3</sub>

**50 Epothilon C**

**[0025]** C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>S [477]  
ESI-MS: (positiv Ionen): 478.5 für [M+H]<sup>+</sup>

**55** 1H und 13C siehe NMR-Tabelle

**[0026]** DC:R<sub>f</sub> = 0,82

# EP 0 903 348 B1

DC-Alufolie 60 F 254 Merck, Laufmittel:  
Detektion:

Dichlormethan/Methanol = 9:1  
UV-Löschung bei 254 nm. Ansprühen mit Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz, blau-graue Anfärbung beim Erhitzen auf 120 °C.

5 HPLC:  $R_f = 11,5$  min  
Säule: Nucleosil 100 C-18 7 $\mu$ m, 125 x 4 mm  
Laufmittel: Methanol/Wasser = 65:35  
Fluß: 1ml/min  
Detection: Diodenarray

10

## Epothilon D

[0027]  $C_{27}H_{41}NO_5S$  [491]  
ESI-MS: (positiv Ionen): 492,5 für  $[M+H]^+$

15

$^1H$  und  $^{13}C$  siehe NMR-Tabelle

[0028] DC:  $R_f = 0,82$

20 DC-Alufolie 60 F 254 Merck, Laufmittel:  
Detektion:

Dichlormethan/Methanol = 9:1  
UV-Löschung bei 254 nm. Ansprühen mit Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz, blau-graue Anfärbung beim Erhitzen auf 120 °C.

HPLC:  $R_f = 15,3$  min

25 Säule: Nucleosil 100 C-18 7 $\mu$ m, 125 x 4 mm  
Laufmittel: Methanol/Wasser = 65:35  
Fluß: 1ml/min  
Detection: Diodenarray

30

Tabelle:

$^1H$ -und $^{13}C$ -NMR Daten von Epothilon C und Epothilon D in $[D_6]DMSO$ bei 300 MHz						
	Epothilon C				Epothilon D	
H-Atom	$\delta$ (ppm)	C-Atom	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	C-Atom	$\delta$ (ppm)
		1	170.3		1	170.1
2-Ha	2.38	2	38.4	2.35	2	39.0
2-Hb	2.50	3	71.2	2.38	3	70.8
3-H	3.97	4	53.1	4.10	4	53.2
3-OH	5.12	5	217.1	5.08	5	217.4
6-H	3.07	6	45.4	3.11	6	44.4
7-H	3.49	7	75.9	3.48	7	75.5
7-OH	4.46	8	35.4	4.46	8	36.3
8-H	1.34	9	27.6	1.29	9	29.9
9-Ha	1.15	10	30.0	1.14	10	25.9
9-Hb	1.40	11	27.6	1.38	11	31.8*
10-Ha	1.15*	12	124.6	1.14*	12	138.3
10-Hb	1.35*	13	133.1	1.35*	13	120.3
11-Ha	1.90	14	31.1	1.75	14	31.6*
11-Hb	2.18	15	76.3	2.10	15	76.6
12-H	5.38**	16	137.3		16	137.2
13-H	5.44**	17	119.1	5.08	17	119.2
14-Ha	2.35	18	152.1	2.30	18	152.1
14-Hb	2.70	19	117.7	2.65	19	117.7

\*, \*\* Zuordnung vertauschbar

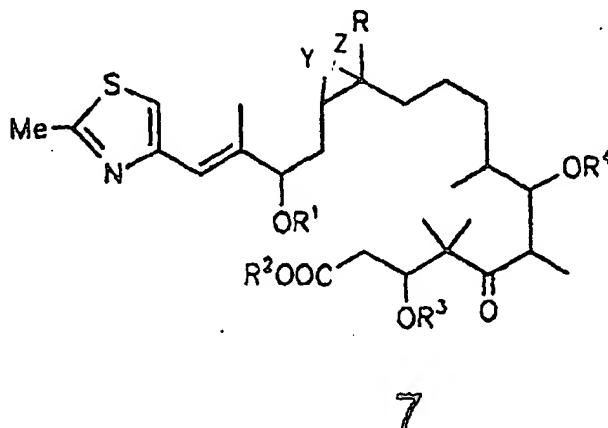


Tabelle: (fortgesetzt)

<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR Daten von Epothilon C und Epothilon D in [D <sub>6</sub> ]DMSO bei 300 MHz						
Epothilon C				Epothilon D		
H-Atom	δ (ppm)	C-Atom	δ (ppm)	δ (ppm)	C-Atom	δ (ppm)
15-H	5.27	20	164.2	5.29	20	164.3
17-H	6.50	21	18.8	6.51	21	18.9
19-H	7.35	22	20.8	7.35	22	19.7
21-H <sub>3</sub>	2.65	23	22.6	2.65	23	22.5
22-H <sub>3</sub>	0.94	24	16.7	0.90	24	16.4
23-H <sub>3</sub>	1.21	25	18.4	1.19	25	18.4
24-H <sub>3</sub>	1.06	27	14.2	1.07	26	22.9
25-H <sub>3</sub>	0.90			0.91	27	14.1
26-H <sub>3</sub>				1.63		
27-H <sub>3</sub>	2.10			2.11		

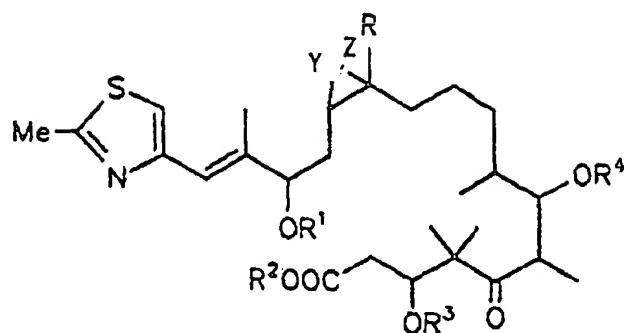
## Patentansprüche

### 1. Epothilonderivat der Formel 7



wobei R = H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl oder Phenyl, wobei Benzyl und Phenyl C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiert sein können; und wobei es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt; und Y und Z entweder gemeinsam das O-Atom eines Epoxids oder eine der C-C-Bindungen einer C=C-Doppelbindung bilden.

2. Verfahren zur Herstellung eines Epothilonderivats der Formel 7 gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man Epothilon vom Typ A, B, C oder D, bei denen in Form ihres Lactons gemäß der folgenden allgemeinen Formel 7



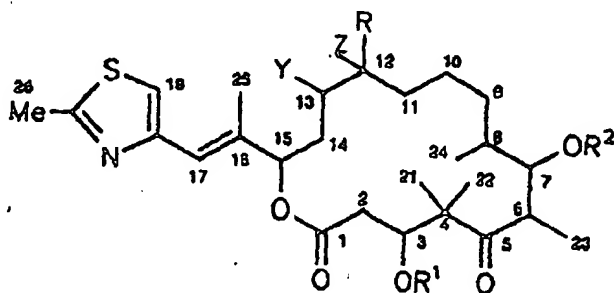
7

R = H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl oder Phenyl, wobei Benzyl und Phenyl C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiert sein können; und wobei es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt; und Y und Z entweder gemeinsam das O-Atom eines Epoxids oder eine der C-C-Bindungen einer C=C-Doppelbindung bilden,

- (a) enzymatisch hydrolysiert oder  
(b) in alkalischem Medium hydrolysiert

und das Epothilonderivat der Formel 7 gewinnt und isoliert, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die für R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** man mit einer Esterase oder Lipase hydrolysiert und das Epothilonderivat der Formel 7 gewinnt und isoliert.
4. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** man mit Natriumhydroxid in einem Methanol/Wasser-Gemisch hydrolysiert und das Epothilonderivat der Formel 7 gewinnt und isoliert.
5. Verfahren zur Herstellung eines Epothilonderivats der Formel 1



1

wobei R = H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl; R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl oder Phenyl, wobei Benzyl und Phenyl C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiert sein können; und wobei es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt;

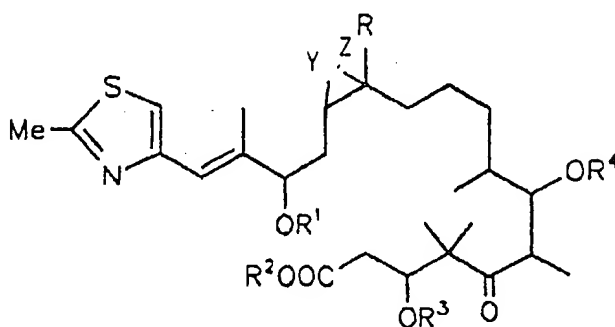
und Y und Z entweder gemeinsam das O-Atom eines Epoxids oder eine der C-C-Bindungen einer C=C-Doppelbindung bilden, **dadurch gekennzeichnet, daß** man ein Epothilonderivat der Formel 7 gemäß Anspruch 1 oder als Produkt des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4

- (a) nach der Yamaguchi-Methode oder  
 (b) nach der Corey-Methode oder  
 (c) nach der Kellogg-Methode

lactonisiert und in das Epothilonderivat der Formel 1 umwandelt und dieses Umwandlungsprodukt isoliert.

# Claims

1. Epothilone derivative of formula 7

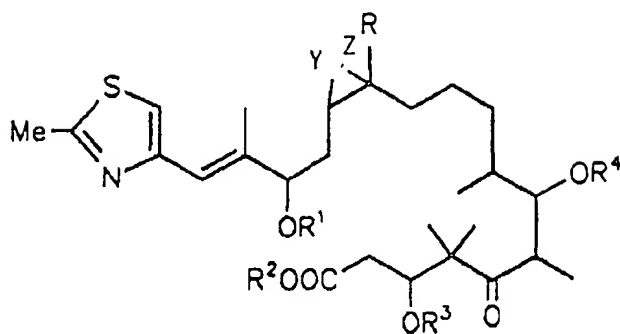


7

wherein

R = H or C<sub>1-4</sub> alkyl and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> = H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> acyl, benzoyl, C<sub>1-4</sub> trialkylsilyl, benzyl or phenyl, wherein benzyl and phenyl can be substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy and halogen; the alkyl and acyl groups contained in the radicals are straight-chain or branched radicals, and Y and Z together either form the O atom of an epoxide or one of the C-C bonds of a C=C double bond.

2. Process for the production of an epothilone derivative of formula 7 according to claim 1, **characterized in that** an epothilone of type A, B, C or D, wherein for their state as lactone in accordance with the following general formula 7



7

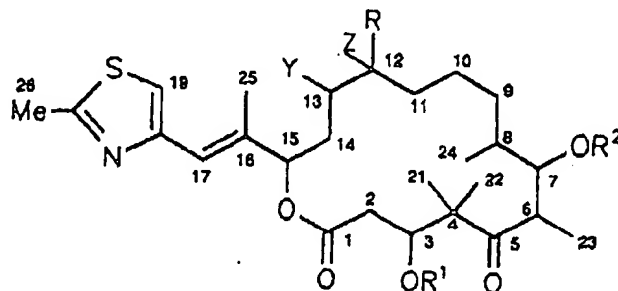
wherein

R = H or C<sub>1-4</sub> alkyl and R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> = H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> acyl, benzoyl, C<sub>1-4</sub> trialkylsilyl, benzyl or phenyl, wherein benzyl and phenyl can be substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy and halogen; the alkyl and acyl groups contained in the radicals are straight-chain or branched radicals, and Y and Z together either form the O atom of an epoxide or one of the C-C bonds of a C=C double bond,

- a) is enzymatically hydrolysed or  
b) is hydrolysed in an alkaline medium

and the epothilone derivative of formula 7 is obtained and isolated, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings indicated for R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>.

3. Process according to claim 2, **characterized in that** hydrolysis is carried out with an esterase or lipase and the epothilone derivative of formula 7 is obtained and isolated.
4. Process according to claim 2, **characterized in that** hydrolysis is carried out with sodium hydroxide in a methanol/water mixture, and the epothilone derivative of formula 7 is obtained and isolated.
5. Process for the preparation of an epothilone derivative of formula 1



1

wherein

R = H or C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> = H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> acyl, benzoyl, C<sub>1-4</sub> trialkylsilyl, benzyl or phenyl, wherein benzyl and phenyl can be substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy and halogen; and the alkyl and acyl groups contained in the radicals are straight-chain or branched radicals, and Y and Z together form either the O atom of an

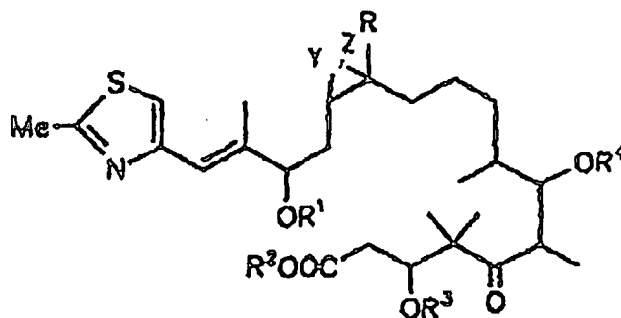
epoxide or one of the C-C bonds of a C=C double bond, **characterized in that** an epothilone derivative of formula 7 according to claim 1 or as a product of the process according to any of claims 2 to 4 is lactonized

- (a) according to the Yamaguchi method, or  
 (b) according to the Corey method or  
 (d) according to the Kellogg method

to form the epothilone derivative of formula 1 and that the conversion product is isolated.

## Revendications

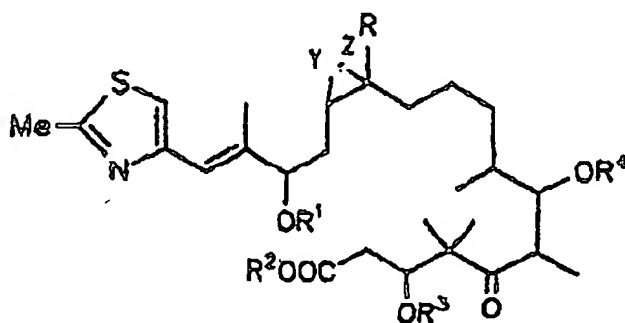
1. Dérivé épothilone de formule 7



7

dans laquelle R représente un atome de H ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent un atome de H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, benzoyle, tri(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>)-silyle, benzyle ou phényle, où les groupes benzyle et phényle peuvent être à substitution alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, alkyle en C<sub>6</sub>, hydroxy et halogéno; et où quant aux groupes alkyle ou acyle contenus dans les résidus, il s'agit de résidus à chaîne droite ou ramifiés, et Y et Z forment ensemble l'atome de O d'un groupe époxyde ou bien une des liaisons C-C d'une double liaison C=C.

2. Procédé de préparation d'un dérivé épothilone de formule 7 selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'on hydrolyse l'épothilone du type A, B, C ou D, où, sous la forme de leur lactone selon la formule générale suivante



7

R représente un atome de H ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, et R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent un atome de H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, benzoyle, tri(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>)-silyle, benzyle ou phényle, où les groupes benzyle et phényle peuvent être à substitution alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, alkyle en C<sub>6</sub>, hydroxy et halogéno; et où, quant aux groupes alkyle ou acyle contenus dans les résidus, il s'agit de résidus à chaîne droite ou ramifiés; et Y et Z forment ensemble l'atome de O d'un groupe époxyde ou une des liaisons C-C d'une double liaison C=C,

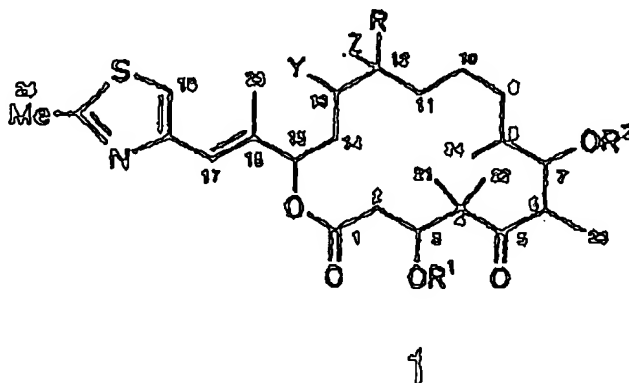
- (a) de façon enzymatique ou
- (b) dans un milieu alcalin

et l'on extrait et isole le dérivé épothilone de formule 7 où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> prennent les significations indiquées pour R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>.

3. Procédé selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** l'on hydrolyse avec une estérase ou une lipase et on extrait et isole le dérivé épothilone de formule 7.

4. Procédé selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** l'on hydrolyse avec l'hydroxyde de sodium dans un mélange méthanol/eau et que l'on extrait et isole le dérivé épothilone de formule 7.

5. Procédé de préparation d'un dérivé épothilone de formule 1



dans laquelle R représente un atome de H, ou un groupe alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent un atome de H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, benzoyle, tri(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>)-silyle, benzyle ou phényle, où les groupes benzyle et phényle peuvent être à substitution alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, alkyle en C<sub>6</sub>, hydroxy et halogéno; et où, quant aux groupes alkyle ou acyle contenus dans les résidus, il s'agit de résidus à chaîne droite ou ramifiés; et Y et Z forment ensemble l'atome de O d'un groupe époxyde ou une des liaisons C-C d'une double liaison C=C, **caractérisé en ce que** l'on lactonise un dérivé épothilone de formule 7 selon la revendication 1 ou sous forme de produit du procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4

- (a) selon le procédé Yamaguchi ou
- (b) selon le procédé Corey ou
- (c) selon le procédé Kellog

et on le transforme en le dérivé épothilone de formule 1 et on isole ce produit de transformation.